

Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V06230371

Immunterapiens rolle i behandlingen af kolorektalcancer

Adile Orhan^{1,2}, Sara Mørup¹, Laurids Østergaard Poulsen³, Per Pfeiffer⁴, Camilla Qvortrup⁵ & Ismail Gögenur¹

1) Center for Surgical Science, Kirurgisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Køge, 2) Onkologisk Afdeling og Palliative Enheder, Sjællands Universitetshospital, Roskilde, 3) Onkologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, 4) Forskningsenhed for Onkologi, Odense Universitetshospital, 5) Afdeling for Kræftbehandling, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2023;185:V06230371

HOVEDBUDSKABER

- Immunterapi til behandling af kolorektalcancer (KRC) er for nuværende kun godkendt til førstelinjebehandling ved defekt mismatch repair (dMMR)-, metastatisk KRC (mKRC).
- dMMR-status ses hos 10-15% af patienterne med KRC og hos ca. 5% med mKRC.
- Immunterapi præoperativt for dMMR-KRC resulterer i høje rater af patologisk respons.

Hvert år rammes omkring 4.500 danskere af kolorektalcancer (KRC) [1]. Både nationalt og globalt er incidensen af KRC stigende bl.a. pga. den høje levealder og den øgede forekomst af risikofaktorer som fedme, rygning og højt alkoholforbrug [1, 2]. Kirurgi er hjørnestenen i den kurative behandling af KRC, hvorimod patienter med metastatisk sygdom primært tilbydes systemisk onkologisk behandling.

Over det seneste årti har udviklingen inden for immunonkologi revolutioneret den onkologiske behandling af en række cancerformer. Immunterapi har, som det er nu, ingen plads hos uselektede patienter med KRC, hvorimod en undergruppe med defekt mismatch repair (dMMR)-tumorer opnår effekt. I denne artikel gennemgår vi virkning og anvendelighed af immunterapi ved KRC samt aktuelle og potentielle udfordringer i fremtiden.

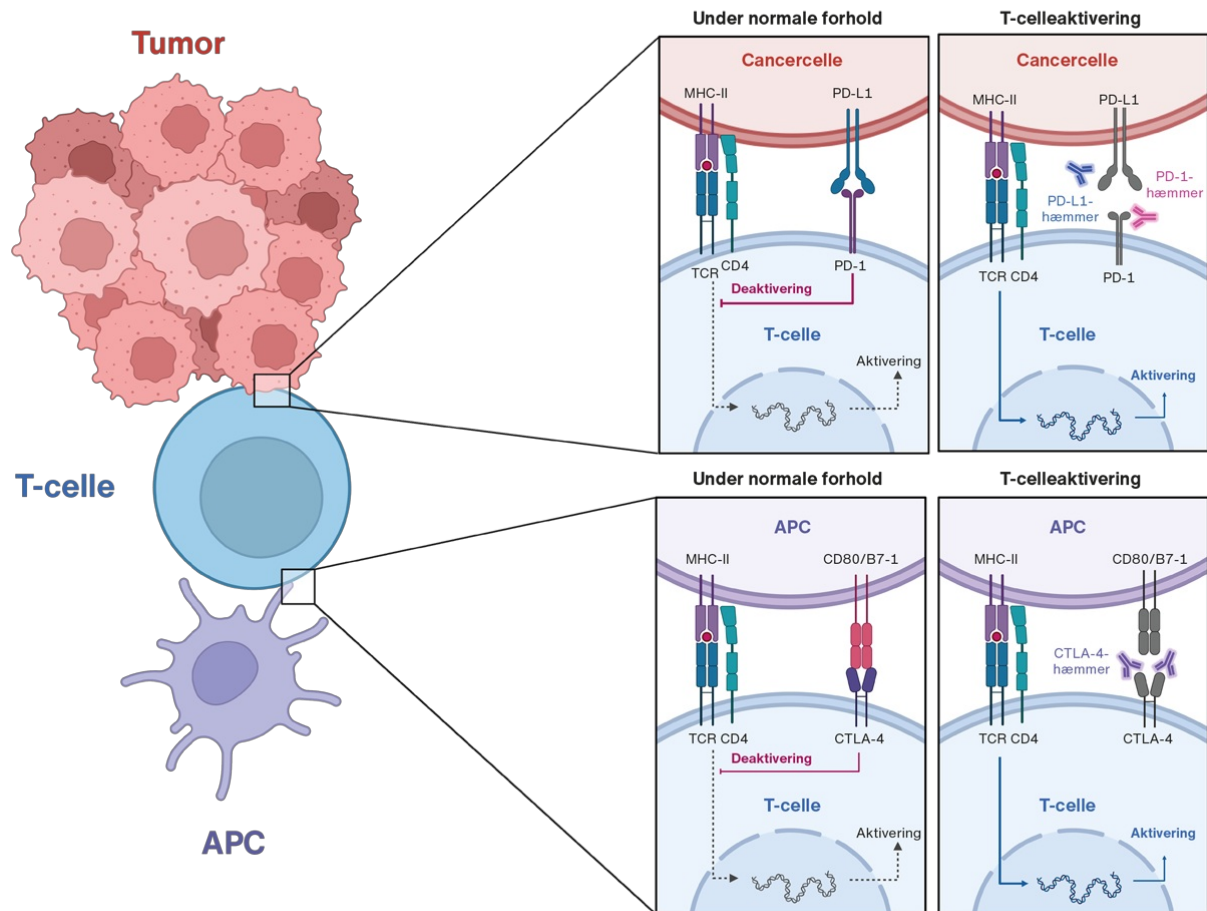
IMMUNTERAPI

Immunterapi er en samlebetegnelse for behandlingsformer, der har til formål at stimulere patientens eget immunforsvar til at destruere cancerceller. Vi fokuserer på immuncheckpointhæmmere (ICIs), der p.t. anvendes i klinikken.

ICIs er monoklonale antistoffer rettet mod receptorer eller ligander, der virker hæmmende på aktiviteten af T-celler. Cancerceller udnytter T-cellers evne til at genkende overlevelseselementer og kan udtrykke disse på deres overflade i forskellige grader mhp. at undgå at blive destrueret af immunforsvaret. Ved at rette antistoffer mod overlevelseselementer er det muligt at vække T-cellers opmærksomhed mod cancerceller og stimulere deres cytotoxiske funktion [3]. De proteiner, som er bedst undersøgt, og hvor der er udviklet antistoffer rettet mod dem, er: programmed death-ligand 1 (PD-L1), programmed death-protein 1 (PD-1) og cytotoxiske T-celleassocieret antigen 4 (CTLA-4) [3]. **Figur 1** illustrerer, hvordan PD-1-, PD-L1- og CTLA-4-hæmmere virker på

cellulært plan.

FIGUR 1 Skitsering af, hvordan T-celler kan aktiveres til at eliminere cancerceller. Under normale forhold vil bindingen mellem programmed death-ligand 1 (PD-L1) på en cancer-celle og programmed death-protein 1 (PD-1) på en T-celle føre til et genkendelses- og overlevelsessignal mellem T-cellen og cancercellen. Når dette signal blokeres vha. PD-L1-hæmmere (f.eks. atezolizumab, avelumab) eller PD-1-hæmmere (f.eks. pembrolizumab, nivolumab, dostarlimab) aktiveres T-cellen til at destruere cancercellen. Endvidere vil bindingen mellem cluster of differentiation 80 (B7-1) på antigenpræsenterende celler og cytotoxisk T-celleassocieret antigen 4 (CTLA-4) på T-celler under normale forhold holde immunforsvaret i skak. Blokering af dette signal vha. CTLA-4-hæmmere (f.eks. ipilimumab, tremelimumab) fører til aktivering og rekruttering af T-celler, som kan destruere cancerceller. Figuren er udarbejdet på BioRender.com.



APC = antigenpræsenterende celle; CD4 = cluster of differentiation 4-markøren på T-celler; CD80 = cluster of differentiation 80-markøren på T-celler; CTLA-4 = cytotoxisk T-celleassocieret antigen 4; MHC-II = major histocompatibility complex class II; PD-1 = programmed death-protein 1; PD-L1 = programmed death-ligand 1; TCR = T-celle-receptor.

Immunterapi til behandling af kolorektalcancer

For nuværende er behandlingen med immunterapi ved KRC begrænset til patienter med dMMR-tumor eller høj mikrosatellitinstabilitet (MSI-H). Inaktivering af MMR-proteinerne giver ophav til en hypermuteret tumor [4]. Denne tilstand i dMMR-tumorer medfører øget ekspresion af immunrelaterede checkpointproteiner i tumormikromiljøet, som menes at medvirke til den høje responsrate på immunterapi [4]. Procentvist repræsenterer dette 10-15% af alle patienter diagnosticeret med KRC [5]. De øvrige med KRC har proficient mismatch repair (pMMR)-tumorer, og disse patienter har p.t. ikke gavn af immunterapi.

Internationale resultater for immunterapi ved en undergruppe af kolorektalcancer med defekt i mismatch repair

I efteråret 2021 blev pembrolizumab godkendt af Medicinrådet til førstelinjebehandling af dMMR-, metastatisk KRC (mKRC) [6]. Denne godkendelse var baseret på resultater fra KEYNOTE-177-studiet, der viste signifikant højere responsrate hos patienter behandlet med pembrolizumab end med kemoterapi [7]. Siden har flere

internationale studier undersøgt anvendeligheden af ICIs i lokaliseret KRC og vist særdeles lovende resultater. Et eksempel på dette er NICHE-1-studiet, der rapporterede patologisk komplet respons hos 12/20 patienter med dMMR-coloncancer (KC), som modtog præoperativ behandling med én serie ipilimumab og nivolumab [8]. I en større kohorte (NICHE-2-studiet) blev der tilsvarende vist patologisk respons hos 106/107 af patienterne med dMMR-KRC behandlet med samme kombinationsbehandling præoperativt [9].

For patienter med dMMR-rectumcancer er der rapporteret klinisk respons hos alle 12 patienter, som blev behandlet seks måneder præoperativt med PD-1-hæmmeren dostarlimab [10].

FAKTORER, DER INFLUERER RESPONS PÅ IMMUNTERAPI I KOLOREKTALCANCER

Et centralt spørgsmål i den onkologiske behandling er udvælgelsen af den rette behandling til den rette patient. MMR-status er en veletableret markør for respons på ICIs. I dette afsnit angiver vi en række patient- og tumorrelaterede faktorer som påvirker respons på immunterapi i KRC.

Tumorrelaterede faktorer

Faktorer ud over MMR-status, som relaterer sig til ekspansionen af en række proteiner i tumormikromiljøet, kan anvendes til at prædiktere respons på immunterapi. F.eks. er forekomsten af tumorinfiltrerende lymfocytter (TILs), især de cytotoxiske T-celler, associeret med bedre overlevelse i KRC [11]. Mutationer i generne *DNA-polymerase epsilon* (POLE) og *DNA-polymerase delta* (POLD) giver også ophav til højere ekspansion af immunrelaterede-checkpointproteiner og er associeret med respons på ICIs [12].

Patientrelaterede faktorer

Faktorer relateret til patientens kliniske sygdomsbillede synes at influere respons på immunterapi ved KRC.

De fleste dMMR-tumorer er lokaliserede til højre side af colon [13], hvilket menes at drive den observerede bedre responsrate på immunterapi ved højresidig KC [14].

En metaanalyse på forskellige cancerformer i avanceret stadie konkluderede, at patientrelaterede faktorer som alder, køn og performancestatus ikke påvirker responsraten på immunterapi [15]. Desuden er tilstedeværelsen af levermetastaser ved KRC generelt en negativ prognostisk faktor og synes at være associeret med dårligere respons på immunterapi [16]. Der er behov for større kliniske studier for at komme de patientrelaterede faktorer nærmere.

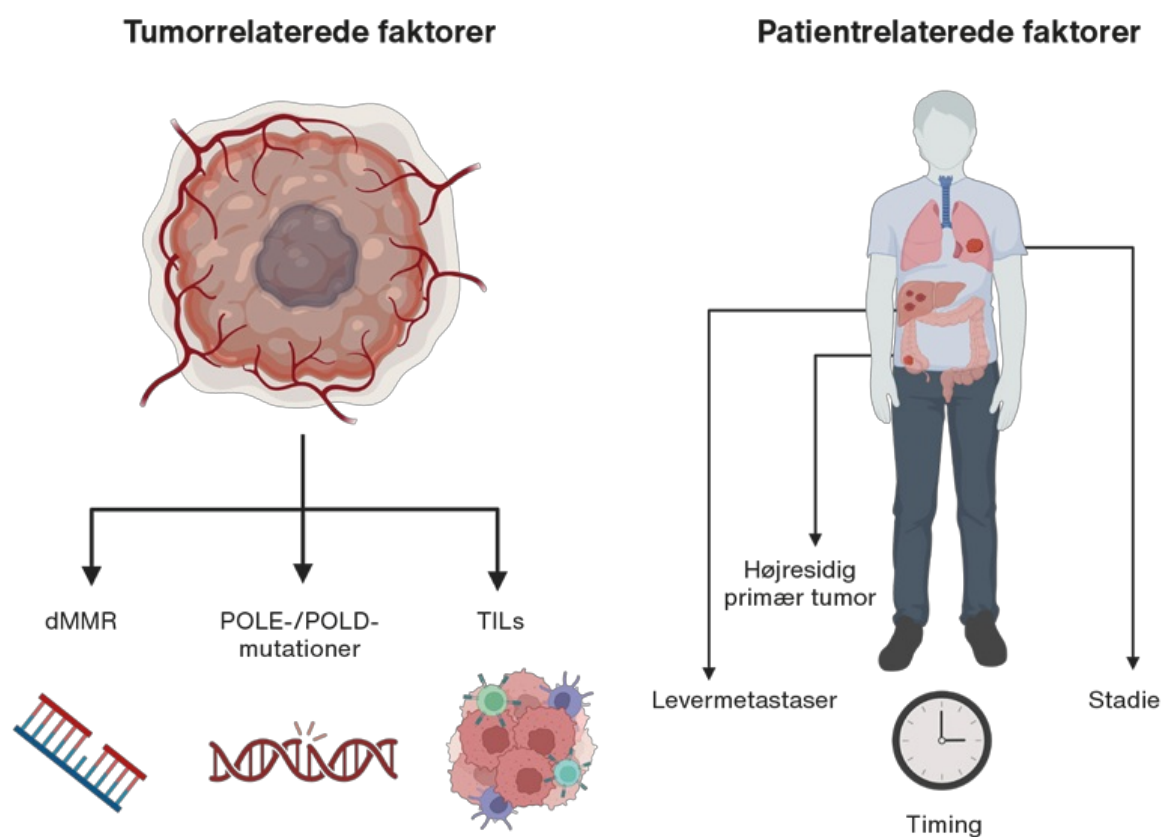
TIMINGEN AF IMMUNTERAPI

Hvornår immunterapi gives i sygdomsforløbet, har også betydning for respons. Immunterapi ved dMMR-KRC er muligvis mere effektiv ved de tidlige stadier af sygdommen end ved metastatisk sygdom, bl.a. fordi immunforsvarets evne til at eliminere cancerceller er betydeligt påvirket ved fremskreden sygdom [8-10]. Et mere effektivt immunrespons synes at igangsættes, når immunterapi gives før fremfor efter kirurgi. Bl.a. ses en større ekspansion af de cytotoxiske T-celler [17]. Tilsvarende har prækliniske studier vist, at T-celler er bedre til at destruere cirkulerende cancerceller i blodbanen efter resektion af primærtumoren, når immunterapi gives forud for kirurgisk resektion [17]. En mulig forklaring på disse fund er, at immunforsvaret eksponeres for hele tumoren før kirurgi og dermed bedre genkender tumorassocierede proteiner.

Desuden er det kirurgiske indgreb ved tumorresektion associeret med større fysiologisk stress og vævsskade, der ultimativt undertrykker immunforsvaret, herunder især det adaptive immunrespons, som er ansvarligt for eliminationen af cancerceller [18, 19].

Behandling med immunterapi forud for resektion kan desuden føre til downstaging af tumor, så den kirurgiske resektion bliver mindre omfattende [20]. Tillige er hos patienter med dMMR-mKRC beskrevet komplet patologisk respons efter resektion af primær og/eller metastatisk tumor, selvom residualtumor kunne ses på billedmodaliteter forud for kirurgi [21]. Der er behov for yderligere understøttende kliniske data på området for at kortlægge gevinsten ved immunterapi præoperativt. **Figur 2** skitserer tumorrelaterede og patientrelaterede faktorer, som påvirker respons på immunterapi.

FIGUR 2 Illustration over tumorrelaterede og patientrelaterede faktorer, som påvirker respons på immunterapi. Defekt i mismatch repair systemet-status, tilstedeværelsen af DNA-polymerase epsilon/DNA-polymerase delta-mutation samt højt antal af tumorinfiltrerende lymfocytter i tumormikromiljøet er associeret med bedre respons på immunterapi ved kolorektal cancer (KRC). Kliniske faktorer såsom højresidig coloncancer, tidligt cancerstadium og præoperativ behandling er korreleret med bedre respons på immunterapi ved KRC, mens højt sygdomsstadie og tilstedeværelsen af levermetastaser er associeret med dårligere respons. Figuren er udarbejdet på BioRender.com.



dMMR = defekt mismatch repair; POLD = DNA-polymerase delta; POLE = DNA-polymerase epsilon; TILs = tumorinfiltrerende lymfocytter.

UDFORDRINGER VED IMMUNTERAPI

NICHE-1-studiet undersøgte effekten af kombinationsbehandlingen ipilimumab og nivolumab hos patienter med både pMMR- og dMMR-KRC. Den bedste respons blev observeret i dMMR-gruppen, men patologisk respons blev

også rapporteret hos en mindre gruppe af patienter med pMMR-KRC [8]. På trods af dette er den største aktuelle udfordring i KRC, hvorledes immunresistensen hos patienter med pMMR-status kan brydes. Dette kan forsøges på flere måder, f.eks. ved kombination af flere typer immunterapi, der virker på forskellige niveauer (PD-1/PD-L1 og CTLA-4) [22]. Som det kendes fra behandlingen af patienter med øsofagus- og ventrikeltumor [23] kan immunterapi også kombineres med kemoterapi mhp. at øge ekspressionen af PD-L1 i tumormikromiljøet. Kombinationen af immunterapi med strålebehandling, elektroporation eller andre lokaltvirkende behandlinger kan også forsøges for at overvinde immunresistens, bl.a. fordi lokalbehandlinger kan modulere tumormikromiljøet.

Derudover er der ikke international enighed, hvad angår behandlingens længde for immunterapi, og der findes ingen sikker evidens på området. Størstedelen af de randomiserede studier har brugt ICIs op til 24 måneder. Der er fortsat en del spørgsmål ift., hvad der er den rette behandlingsvarighed for patienter, der modtager immunterapi, særligt ved komplet respons. Langtidsbehandling kan have store konsekvenser både på patientniveau, med risiko for udvikling af alvorlige bivirkninger, og på samfundsniveau, hvor det påvirker sundhedsøkonomien.

Slutteligt skal nævnes, at evaluering af behandlingsrespons ved immunterapi fortsat er en udfordring. Billeddiagnostisk kan tumordiameteren fremstå visuelt falsk forstørret som følge af øget tumorinfiltration af immunceller efter immunterapi. Dette fænomen kaldes pseudoprogession og kan vanskeliggøre responsevaluering for dMMR-tumorer. Pseudoprogession er dog sjældent og udgør mindre end 10% af alle progressioner [24].

BIVIRKNINGER, SENFØLGER OG MORTALITET

Immunterapi-relaterede bivirkninger eller immune-related adverse events (irAEs) adskiller sig fra de typiske bivirkninger ved kemoterapi. Ved behandling med immunterapi er der risiko for udvikling af immunterapi-relateret hudforandringer (40-60%), colitis og diarré (5-35%), pneumonitis (5-10%), hepatitis (5-15%), arthritis (5-10%), thyroditis, herunder hypo- og hypertyroidisme (2-10%), hypofysitis (1-10%) og binyrebarkinsufficiens (1-8%) [25]. Op til 35% af irAEs kan blive til senfølger, defineret ved varighed over seks måneder [26].

irAEs af alvorlig grad ses hos 15-25% af patienterne i monoterapibehandling og op til 55% ved kombinationsbehandling [27]. Ofte håndteres irAEs med højdosis glukokortikoid. De mest alvorlige irAEs og senfølger er relateret til svær autoimmun organpåvirkning, og i disse tilfælde må behandling med immunterapi indstilles. Mortaliteten ved alvorlige irAEs er i en tidligere opgørelse estimeret til 0,5-1,5% [28].

FREMTIDSASPEKTER

For nuværende er der flere igangværende kliniske studier, der undersøger effekten af immunterapi til behandlingen af pMMR-KRC, enten som monoterapi eller i kombination med andre velkendte kemoterapeutika såsom oxaliplatin eller pemetrexed (NCT03626922) eller i kombinationen med epidermal vækstfaktor- eller vaskulær endotelial vækstfaktor-hæmmere (NCT03442569). En række kliniske studier undersøger effekten af ICIs kombineret med strålebehandling til rectumcancer, herunder muligheden for at igangsætte en abskopal effekt ved denne behandlingskombination (NCT04109755, NCT04017455). Ved en abskopal effekt menes, at behandling på et tumorområde også fører til respons i andre tumorområder.

Det bispecifikke antistof, cibisatamab, som er rettet mod karcinoembryonalt antigen og cluster for differentiation 3-markøren på T-celler, er præklinisk vist at øge T-celleaktiveringen i tumormikromiljøet [29], og

p.t. undersøges effekten af cibusatamab i tidlige kliniske studier.

Nylige resultater fra et fase 1-studie med 59 patienter med pMMR-mKRC har vist en sygdomskontrolrate på 73% ved kombinationsbehandling med CTLA-4-antistoffet botensilimab og PD-1-antistoffet balstilimab [30]. I forlængelse af disse resultater undersøges kombinationsbehandlingen nu i et randomiseret fase 2-studie, hvor inklusionen af patienter er i gang.

For gruppen af patienter med dMMR-KRC kan behandling med immunterapi i de tidlige sygdomsstadier føre til komplet tumorsvind uden behov for kirurgi i fremtiden. Nu afventes resultater fra fase 3 på nivolumab kombineret med ipilimumab til behandling af dMMR-mKRC.

I Danmark undersøges effekten af immunterapi i form af nivolumab kombineret med ipilimumab til behandling af tidlig dMMR-RC på nationalt plan, mens et andet nationalt dansk studie undersøger behandlingseffekten af præoperativt pembrolizumab ved dMMR-KC. Begge studier er igangværende, og der inkluderes i den forbindelse patienter fra alle landets regioner. Tabel 1 er en oversigt over igangværende kliniske studier på immunterapi for KRC i Danmark.

TABEL 1 Kliniske danske studier på immunterapi til behandling af kolorektal cancer i Danmark, der p.t. rekrutterer patienter. Typen af immunterapi og eventuelle kombinationsbehandlinger er angivet sammen med specificering af NCT-nummer, og i hvilken setting (præ- eller postoperativt) behandlingerne gives.

Primær tumor	Fase	Immunterapi	Setting	NCT-nummer
<i>dMMR</i>				
Colon	2	Pembrolizumab	Præoperativt	NCT05662527
Rectum	2	Ipilimumab + nivolumab	Præoperativt	NCT05732389
Kolorektal	2	Pembrolizumab + encorafenib + Cetuximab	Metastatisk	NCT05217446
Kolorektal	2	Pembrolizumab + quavonlimab	Metastatisk	NCT04895722
<i>pMMR</i>				
Kolorektal	2	Elektroporation + pembrolizumab	Metastatisk	NCT05609656
Kolorektal	2	GEN1042 (bispecifikt antistof)	Metastatisk	NCT04083599
Kolorektal	2	Obinutuzumab + RO7122290 + cibusatamab	Metastatisk	NCT04826003

dMMR = defekt mismatch repair; pMMR = proficient mismatch repair.

KONKLUSION

Forskning inden for immunterapi til behandling af dMMR-KRC er i hastig udvikling. Der arbejdes særligt på at bryde resistensen mod immunterapi i gruppen af patienter med pMMR-sygdom, der repræsenterer størstedelen af patienterne med KRC. Desuden arbejdes der på at rykke immunterapien frem i den tidlige behandling af dMMR-KRC, herunder for evt. kirurgi. Der er behov for flere resultater fra større kohorter for at komme immunterapiens plads i behandlingen af KRC nærmere samt for at verificere eksisterende fund. Udviklingen af nyere markører for respons på immunterapi er desuden et vigtigt fokus for fremtidens forskning.

Korrespondance Adile Orhan. E-mail: aor@regionsjaelland.dk

Antaget 19. oktober 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk 18. december 2023

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2023;185:V06230371

SUMMARY

The role of immunotherapy in the treatment of colorectal cancer

Adile Orhan, Sara Mørup, Laurids Østergaard Poulsen, Per Pfeiffer, Camilla Qvortrup & Ismail Gögenur

Ugeskr Læger 2023;185:V06230371

In Denmark, around 4,500 people are diagnosed with colorectal cancer (CRC) annually. This review investigates that while the efficacy of immunotherapy in CRC is still being studied, immunotherapy is currently only indicated in the treatment of mismatch-repair deficient (dMMR) metastatic CRC, which accounts for 10-15% of patients. Recent studies indicate high rates of pathologic response in dMMR CRC treated with pre-operative immunotherapy while large-scale studies on novel immunotherapy combinations are ongoing.

REFERENCER

1. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Nordscan, Association of the Nordic Cancer Registries. Danmark Tyk-og endetarm, 2022. https://gco.iarc.fr/media/nordcan/factsheets/92/dk/countries/208/tyk__og__endetarm-520-danmark-208.pdf (1.maj 2023).
2. Araghi M, Soerjomataram I, Bardot A et al. Changes in colorectal cancer incidence in seven high-income countries: a population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(7):511-518.
3. Velcheti V, Schalper K. Basic overview of current immunotherapy approaches in cancer. *Am Soc Clin Oncol Educa Book.* 2016;35:298-308.
4. Ganesh K, Stadler ZK, Cercek A et al. Immunotherapy in colorectal cancer: rationale, challenges and potential. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(6):361-375.
5. Koopman M, Kortman GAM, Mekenkamp L et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2009;100(2):266-73.
6. Medicinrådet. Medicinrådets vurdering vedrørende pembrolizumab til behandling af MMR-deficient (MSI-H/dMMR) metastatisk kolorektalkræft, 2021. (1. maj 2023).
7. André T, Shiu K-K, Kim TW et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2207-2218.
8. Chalabi M, Fanchi LF, Dijkstra KK et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers. *Nat Med.* 2020;26(4):566-576.
9. Chalabi M, Verschoor YL, Berg J van den et al. LBA7 – neoadjuvant immune checkpoint inhibition in locally advanced MMR-deficient colon cancer: The NICHE-2 study. *Ann Oncol.* 2022;33(suppl 7):S808-69.
10. Cercek A, Lumish M, Sinopoli J et al. PD-1 blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(25):2363-2376.
11. Idos GE, Kwok J, Bonthala N et al. The prognostic implications of tumor infiltrating lymphocytes in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2020;10(1):3360.
12. Domingo E, Freeman-Mills L, Rayner E et al. Somatic POLE proofreading domain mutation, immune response, and prognosis in colorectal cancer: a retrospective, pooled biomarker study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1(3):207-216.

13. Gryfe R, Kim H, Hsieh ETK et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2000;342(2):69-77.
14. Baran B, Ozupek NM, Tetik NY et al. Difference between left-sided and right-sided colorectal cancer: a focused review of literature. *Gastroenterology Res*. 2018;11(4):264-273.
15. Yang F, Markovic SN, Molina JR et al. Association of sex, age, and Eastern cooperative oncology group performance status with survival benefit of cancer immunotherapy in randomized clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(8):e2012534.
16. Wang C, Sandhu J, Ouyang C et al. Clinical response to immunotherapy targeting programmed cell death receptor 1/programmed cell death ligand 1 in patients with treatment-resistant microsatellite stable colorectal cancer with and without liver metastases. *JAMA Netw Open*. 2021;4(8):e2118416.
17. Liu J, Blake SJ, Yong MCR et al. Improved efficacy of neoadjuvant compared to adjuvant immunotherapy to eradicate metastatic disease. *Cancer Discov*. 2016;6(12):1382-1399.
18. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth*. 2000;85:109-17.
19. Versluis JM, Long GV, Blank CU. Learning from clinical trials of neoadjuvant checkpoint blockade. *Nat Med*. 2020;26(4):475-484.
20. Zhu J, Lian J, Xu B et al. Neoadjuvant immunotherapy for colorectal cancer: right regimens, right patients, right directions? *Front Immunol*. 2023;14:1120684.
21. Ludford K, Cohen R, Svrcek M et al. Pathological tumor response following immune checkpoint blockade for deficient mismatch repair advanced colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2021;113(2):208-211.
22. Rohrberg KS, Qvortrup C, Højgaard M, Spanggaard I. Tendenser inden for onkologiske fase 1-forsøg. *Ugeskr Læger*. 2019;181:V05190301.
23. Shah MA, Altorki N, Patel P et al. Improving outcomes in patients with oesophageal cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023;20(6):390-407.
24. Borcoman E, Kanjanapan Y, Champiat S et al. Novel patterns of response under immunotherapy. *Ann Oncol*. 2019;30(1):385-96.
25. Haanen J, Obeid M, Spain L et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33(12):1217-1238.
26. Ghisoni E, Wicky A, Bouchaab H et al. Late-onset and long-lasting immune-related adverse events from immune checkpoint-inhibitors: an overlooked aspect in immunotherapy. *Eur J Cancer*. 2021;149:153-164.
27. Marin-Acevedo JA, Chirila RM, Dronca RS. Immune checkpoint inhibitor toxicities. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(7):1321-1329.
28. Wang DY, Salem JE, Cohen J V et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(12):1721-1728.
29. Tabernero J, Melero I, Ros W, Argilés G. Phase Ia and Ib studies of the novel carcinoembryonic antigen (CEA) T-cell bispecific (CEA CD3 TCB) antibody as a single agent and in combination with atezolizumab: preliminary efficacy and safety in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol*. 2017;35(15_suppl):3002-3002.
30. El-Khoueiry AB, Fakih M, Gordon MS, Tsimberidou AM. Results from a phase 1a/1b study of botensilimab (BOT), a novel innate/adaptive immune activator, plus balstilimab (BAL; anti-PD-1 antibody) in metastatic heavily pretreated microsatellite stable colorectal cancer (MSS CRC). *J Clin Oncol*. 2023;41(4_suppl):LBA8-LBA8.